

Autoreferat

Dr n. med. Justyna Magdalena Rybka

Adiunkt Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i
Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we
Wrocławiu

Urodziłam się 9 stycznia 1979 roku, we Wrocławiu. Po ukończeniu szkoły podstawowej, rozpoczęłam naukę w II Liceum Ogólnokształcącym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w klasie o profilu biologiczno-chemicznym. Egzamin maturalny zdałam w 1998 roku.

W 1998 roku rozpoczęłam studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu, które ukończyłam w **2004 roku** uzyskując dyplom lekarza medycyny. Staż podyplomowy odbyłam w Samodzielnym Publicznym Szpitalu nr 1 we Wrocławiu. W **2005 roku** zdałam Lekarski Egzamin Państwowy. W trakcie studiów byłam członkiem studenckiego koła naukowego przy Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu pełniąc funkcję przewodniczącej. W **2005 roku** rozpoczęłam studia doktoranckie w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu. W latach **2005-2011** byłam zatrudniona w Samodzielnym Publicznym Szpitalu nr 1 we Wrocławiu. Od **2012 roku** jestem pracownikiem Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Tytuł **specjalisty chorób wewnętrznych** uzyskałam w **2011 roku**, natomiast tytuł **specjalisty hematologa** w **2015 roku**. Obecnie jestem w trakcie specjalizacji **z transplantologii klinicznej**, którą rozpoczęłam w listopadzie **2016 roku**.

W **2010 roku** uzyskałam stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *Ocena proliferacji komórek białaczkowych przy pomocy ekspresji BMP w porównaniu do niektórych parametrów cyklu komórkowego*. Promotorem mojej pracy doktorskiej był prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski. Praca powstała w ramach grantu promotorskiego nr N N402 179034.

W latach **2011-2013** i w roku **2016** zostałam wyróżniona Nagrodą Zespołową JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy

naukowej, a w **2015 roku** Nagrodą Indywidualną I Stopnia JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za cykl prac „Powikłania po chemioterapii i ich leczenie u chorych na nowotwory hematologiczne”. W **2015 roku** byłam członkiem Doraźnej Komisji Oceniającej Sprawozdania Doktorantów.

W trakcie mojej pracy zawodowej czynnie uczestniczyłam w wielu zjazdach krajowych i zagranicznych. Brałam udział w kongresach organizowanych przez **European Haematology Association, European Society for Blood and Marrow Transplantation** oraz **Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów**. Wyniki moich prac naukowych prezentowane były w czasie sesji plakatowych w ramach wyżej wymienionych konferencji. Jestem również członkiem **Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), European Haematology Association, Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Ostrych Białaczek u Dorosłych (PALG) i Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)**. Czynnie uczestniczę w projektach realizowanych w ramach **PALG i PLRG** (ostre białaczki, chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze). Od **2010 roku** jestem członkiem Klubu Młodego Hematologa biorąc udział w pracach naukowo-badawczych (np. badania molekularne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową). Byłam autorką prezentacji ustnych wygłaszanych w czasie Ogólnopolskiego Zjazdu Dermatologicznego w 2016 roku we Wrocławiu, w czasie konferencji „Hematologia wieku podeszłego” w 2013 roku we Wrocławiu oraz konferencji organizowanych przez PTHiT.

Byłam również recenzentką artykułów publikowanych w polskich i zagranicznych czasopismach naukowych takich jak: *Leukemia and Lymphoma, Acta Haematologica Polonica*.

Jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu hematologii – 1 osoba. Od początku swojej pracy w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we

Wrocławiu prowadzę zajęcia dydaktyczne ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego w języku polskim i angielskim.

Osiągnięcie naukowe stanowiące jednotematyczny cykl publikacji

„Zaburzenia mechanizmów przekazywania komórkowego i ich wpływ na patogenezę oraz przebieg kliniczny białaczek”.

- 1) **Justyna Dietczenia**, Tomasz Wróbel, Bożena Jaźwiec, Grzegorz Mazur, Aleksandra Butrym, Rafał Poręba, Kazimierz Kuliczkowski.: Expression of bone morphogenetic proteins (BMPs) receptors in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)
Int.J.Lab.Hematol. 2010 Vol.32 no.6 part 1; s.e217-e221

IF: 1.368, Pkt. MNiSW/KBN: 13.000

Mój udział w publikacji polegał na koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

- 2) **Justyna Dietczenia**, Tomasz Wróbel, Bożena Jaźwiec, Grzegorz Mazur, Aleksandra Butrym, Kazimierz Kuliczkowski.: Expression of cyclin A and bone morphogenetic protein receptors and response to induction therapy in patients with acute leukemias
Leuk.Lymphoma 2011 Vol.52 no.12; s.2336-2341

IF: 2.580, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Mój udział w publikacji polegał na koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

- 3) **Justyna Rybka**, Aleksandra Butrym, Tomasz Wróbel, Bożena Jaźwiec, Ewa Stefanko, Olga Dobrzyńska, Rafał Poręba, Kazimierz Kuliczkowski.: The expression of Toll-like receptors and development of severe sepsis in patients with acute myeloid leukemias after induction chemotherapy
Med.Oncol. 2014 Vol.31 no.12; art.319 [4 s.]

IF: 2.634, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Mój udział w publikacji polegał na koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

- 4) **Justyna Rybka**, Aleksandra Butrym, Tomasz Wróbel, Bożena Jaźwiec, Ewa Stefanko, Olga Dobrzyńska, Rafał Poręba, Kazimierz Kuliczkowski.: The expression of Toll-like receptors in patients with acute myeloid leukemia treated with induction chemotherapy
Leuk.Res. 2015 Vol.39 no.3; s.318-322

IF: 2.606, Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Mój udział w publikacji polegał na koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

- 5) **Justyna Rybka**, K. Gębura, Tomasz Wróbel, B. Wysoczańska, Ewa Stefanko, Kazimierz Kuliczkowski, Katarzyna Bogunia-Kubik.: Variations in genes involved in regulation of the nuclear factor - κ B pathway and the risk of acute myeloid leukaemia
Int.J.Immunogenet. 2016 Vol.43 no.2; s.101-106

IF₂₀₁₅: 1.174, Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Mój udział w publikacji polegał na koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

- 6) **Justyna Rybka**, Aleksandra Butrym, Tomasz Wróbel, Bożena Jaźwiec, Aleksandra Bogucka-Fedorczuk, Rafał Poręba, Kazimierz Kuliczkowski.: The expression of Toll-like receptors in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia
Arch.Immunol.Ther.Exp. 2017 Jan 12. [Epub ahead of print]; doi: 10.1007/s00005-016-0433-7

IF₂₀₁₅: 2.464, Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Mój udział w publikacji polegał na koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

Omówienie cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Prawidłowa hematopoeza zależna jest od szlaków sygnałowych, które odpowiadają za precyzyjne przekąźnictwo komórkowe. Proliferację komórkową regulują cytokiny, szereg białek i receptorów jak również molekuly adhezyjne, których funkcja w komórkach białaczkowych ulega zahamowaniu lub nadmiernej aktywacji. Patogeneza białaczek związana jest z nieprawidłową proliferacją i różnicowaniem komórek hematopetycznych. Przebieg kliniczny białaczek oraz odpowiedź na leczenie są zróżnicowane. Stale poszukiwane są nowe czynniki prognostyczne, które mogłyby znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Przedmiotem moich badań były ostre białaczki, które pomimo postępu w terapii w części przypadków pozostają odporne na standardowe leczenie oraz przewlekła białaczka limfocytowa, która jest najczęściej występującą białaczką w Europie.

W moich badaniach dotyczących zaburzeń mechanizmów przekąźnicwa komórkowego i ich wpływu na patogenezę i przebieg kliniczny białaczek uwzględniłam czynniki będące elementami istotnych komórkowych szlaków sygnałowych: białka morfogenetyczne kości (Bone Morphogenetic Proteins, BMPs), cyklina A, receptory Toll podobne (Toll like receptors, TLRs) oraz czynnik jądrowy kappa-B (Nuclear Factor-kappa B, NF-κB).

Ostre białaczki (Acute Leukemias, AL) należą do agresywnych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, które charakteryzują się niekontrolowaną proliferacją komórek wywodzących się z prekursorów hematopoetycznych linii mielo- lub limfoidalnej. Patogeneza ostrych białaczek ma charakter wieloczynnikowy. W ich rozwoju dochodzi do szeregu zaburzeń genetycznych oraz epigenetycznych w komórkach macierzystych lub wczesnych prekursorach hematopoezy prowadzących do zakłócenia mechanizmów regulujących wzrost,

proliferację, różnicowanie oraz śmierć komórek. Prawidłowy przebieg hematopoezy zależny jest od szlaków sygnałowych, odpowiedzialnych za prawidłowe przekazywanie sygnałów komórkowych. Aktywacja receptorów i wewnątrzkomórkowych kinaz tyrozynowych skutkuje uruchomieniem procesu transkrypcji w jądrze komórkowym oraz zainicjowaniem cyklu komórkowego. Na regulację proliferacji komórkowej mają wpływ czynniki wzrostu i molekuly adhezyjne, których funkcja ulega zahamowaniu lub nadmiernej aktywacji w komórkach białaczkowych. Przyczynia się to do nieprawidłowości proliferacji oraz inicjacji procesu nowotworowego. Przebieg kliniczny oraz odpowiedź na leczenie u pacjentów z ostrymi białaczkami jest zróżnicowany. Odsetek remisji całkowitych (Complete Remission, CR) po leczeniu indukcyjnym wynosi 60-80%, pozostała populacja chorych pozostaje oporna na standardową terapię indukcyjną.

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia, B-CLL) jest najczęściej występującym rozrostem limfoproliferacyjnym w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. Patogeneza B-CLL ma charakter wieloczynnikowy. Uczestniczą w niej mechanizmy związane z nieprawidłową apoptozą oraz zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej. Przebieg kliniczny B-CLL jest zróżnicowany, od przypadków przewlekłych, niewymagających leczenia przez długi okres czasu do przypadków agresywnych niereagujących na terapię.

BMPs to wielofunkcyjne cytokiny należące do rodziny transformującego czynnika wzrostu β (Transforming Growth Factor β) czynnie uczestniczące w procesach regulacyjnych proliferacji, różnicowania i apoptozy różnych typów komórek w tym komórek układu krwiotwórczego. BMPs oraz ich receptory odgrywają istotną rolę w szlakach prawidłowego przekazywania sygnałów komórkowych. Okazało się, że BMPs a szczególnie zaburzenia szlaków sygnałowych komórkowych w których uczestniczą mają również wpływ na rozwój różnych typów rozrostów nowotworowych takich jak rak sutka, prostaty, tarczycy i czerniaka. Rola

BMPs oraz ich receptorów w patogenezie rozrostów układu krwiotwórczego pozostaje nieznana. Cyklina A należy do czynników regulujących przebieg cyklu komórkowego poprzez wpływ na fazę G2/M oraz G1/S. Zaburzenia cyklu komórkowego mogą być jednym z mechanizmów prowadzących do aktywacji procesu leukemogenezy.

Rezultaty moich badań oceniających ekspresję receptorów BMPs oraz cykliny A przedstawione zostały w publikacji: *Expression of cyclin A and bone morphogenetic proteins receptors and response to induction therapy in patients with acute leukemias (Leukemia and Lymphoma, 2011, 52: 2336-2341)*. Badania przeprowadzone zostały w grupie 70 pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki a celem pracy była analiza ekspresji receptorów BMPs oraz cykliny A i ich wpływ na przebieg kliniczny choroby. W grupie pacjentów, którzy uzyskali remisję po standardowym leczeniu indukcyjnym odsetek komórek blastycznych z ekspresją receptorów BMPs oraz cykliny A był wyższy aniżeli u chorych bez odpowiedzi na terapię. U chorych u których potwierdzono wznowę ostrej białaczki ekspresja receptorów BMPs oraz cykliny A była niższa aniżeli u pacjentów którzy uzyskali remisję. Całkowite przeżycie u pacjentów z wyższą ekspresją BMPRIA, BMPRII oraz cykliny A było znacząco dłuższe aniżeli w grupie z niższą ekspresją analizowanych parametrów. Dotychczas opublikowane zostały nieliczne doniesienia w których oceniano wpływ ekspresji receptorów BMPs oraz cykliny A u pacjentów z rozrostami hematologicznymi. Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, że ekspresja receptorów BMPs oraz cykliny A na komórkach białaczkowych przed rozpoczęciem terapii może stać się przydatnym w praktyce klinicznej parametrem oceniającym proliferację komórek nowotworowych oraz ich wrażliwość na zastosowaną terapię.

Ekspresję receptorów BMPs oceniałam również w grupie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową a efektem mojej pracy jest publikacja: *Expression of bone morphogenetic proteins (BMPs) receptors in patients with B-cell chronic lymphocytic*

leukemia (B-CLL) (International Journal of Laboratory Hematology 2010, 32:217-221).

Badania przeprowadzone zostały w grupie 46 chorych z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową. Pacjenci w stadium III i IV B-CLL mieli znacząco wyższy odsetek ekspresji receptorów BMPs w porównaniu do chorych w I i II stadium choroby. Wyższa ekspresja receptorów BMPs korelowała również ze zwiększoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Dotychczas rola BMPs i ich receptorów u pacjentów z B-CLL nie była oceniana dlatego też moja praca miała charakter nowatorski. Po raz pierwszy w piśmiennictwie wykazano, że ekspresja BMPs koreluje ze stadium zaawansowania choroby.

Drugim rodzajem receptorów, których ekspresję badałam u pacjentów z białaczkami są receptoty Toll podobne (Toll like receptors, TLRs). TLR-s to rodzina transbłonowych białek odgrywających zasadniczą rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu. Ekspresja TLRs wykazana została przede wszystkim na komórkach układu odpornościowego, głównie komórkach prezentujących antygen, ale także na eozynofilach, neutrofilach oraz limfocytach jak również na komórkach, które mają bezpośredni kontakt z patogenami: komórkach nabłonkowych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, komórkach śródbłonka czy też skóry. TLRs są podstawowym elementem indukującym mechanizmy nieswoiste, ale także uczestniczą we wzajemnej interakcji pomiędzy odpowiedzią nieswoistą i swoistą integrując w ten sposób funkcjonowanie układu odpornościowego. Po związaniu ligandów przez TLRs uruchomiona zostaje kaskada sygnalizacyjna zależna od białka MyD88 (Myeloid Differentiation 88) lub szlak w którym uczestniczy białko TRIF (TIR-Domain Containing Adapter Inducing IFN- β). Końcowym efektem szlaku przekazywania sygnału jest również aktywacja genów zależnych od czynnika transkrypcji jądrowej NF- κ B. Zaburzenia ekspresji TLRs mogą skutkować nieprawidłowościami transdukcji sygnałów komórkowych oraz przyczyniać się do rozwoju nowotworów. Badania ekspresji receptorów TLR dotyczyły przede wszystkim nowotworów litych takich jak rak żołądka, rak sutka czy też rak płuca.

Jednak dokładna rola TLRs w karcynogenezie pozostaje niejasna. Danych dotyczących znaczenia TLRs w rozwoju rozrostów układu krwiotwórczego jest niewiele. Pojedyncze badania dotyczą ekspresji TLRs u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz przewlekłą białaczką limfocytową. Celem moich prac była ocena ekspresji TLRs u chorych z białaczkami oraz ich wpływu na przebieg kliniczny tych jednostek chorobowych.

W publikacji *The expression of Toll-like receptors in patients with acute myeloid leukemia treated with induction chemotherapy* przedstawiłam wyniki badań w grupie 103 pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Przed rozpoczęciem standardowego leczenia indukcyjnego u chorych oznaczano ekspresję genów dla TLR2, TLR4 i TLR9. W grupie pacjentów u których uzyskano remisję całkowitą choroby ekspresja mRNA TLR2 oraz TLR4 była znacząco niższa aniżeli w populacji chorych bez odpowiedzi na terapię. Ekspresja mRNA TLR2 oraz TLR4 wpływała również na czas całkowitego przeżycia (Overall Survival, OS) u pacjentów z ostrymi białaczkami. Chorzy z wyższą ekspresją mRNA TLR2 i TLR4 mieli znacząco krótszy OS w porównaniu do grupy z niższą ekspresją mRNA TLR2 i TLR4. Wyniki moich badań sugerują, że TLRs mogą stać się przydatnym markerem w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ostrymi białaczkami.

Intensywna chemioterapia indukcyjna, która stosowana jest u pacjentów z ostrymi białaczkami może przyczyniać się do ciężkich powikłań infekcyjnych w okresie aplazji szpiku. Sepsa i wstrząs septyczny pozostają jedną z najczęstszych przyczyn wczesnej śmiertelności u chorych z ostrymi białaczkami, którzy poddawani są agresywnemu leczeniu cytostatycznemu. Receptory Toll podobne odgrywają zasadniczą rolę w indukowaniu systemowej odpowiedzi immunologicznej, która rozwija się w odpowiedzi na zakażenie. Badania ekspresji TLRs u chorych z ostrymi białaczkami leczonymi chemioterapią indukcyjną zostały przedstawione w pracy: *The expression of Toll-like receptors and development of severe sepsis in patients with acute myeloid leukemias after induction*

chemotherapy. W analizowanej populacji pacjentów gorączka neutropeniczną wystąpiła u 95% chorych. U 20% pacjentów rozwinęła się sepsa, z czego 10 z nich zmarło. U chorych z objawami sepsy ekspresja mRNA TLR2 i TLR4 była znacząco wyższa aniżeli u chorych u których nie wystąpiło ciężkie zakażenie ogólnoustrojowe. Należy zaznaczyć, że ekspresja mRNA TLR2 i TLR4 oceniana była przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zakażenia bakteryjnego ekspresja TLRs była wyższa aniżeli w zakażeniu grzybami. Uzyskane wyniki mogą świadczyć o znaczeniu ekspresji TLRs jako potencjalnego czynnika rozwoju sepsy u chorych z ostrymi białaczkami leczonymi intensywną chemioterapią. Wczesna ocena ekspresji TLRs może pozwolić na wyodrębnienie populacji chorych z wyższym ryzykiem występowania powikłań infekcyjnych.

Kolejną pracą w której analizowałam ekspresję TLRs była publikacja pt. *The expression of Toll-like receptors in patients with B-Cell chronic lymphocytic leukemia*.

Rola TLRs w etiologii B-CLL pozostaje nieznana, wiadomo jednak, że TLRs odgrywają kluczową rolę w prawidłowym różnicowaniu dojrzałych limfocytów B. W grupie 60 pacjentów z B-CLL oceniana była ekspresja mRNA TLRs przed rozpoczęciem terapii. Ekspresja genu TLR2 była wyższa u chorych z zaawansowanym stadium choroby niż u pacjentów z wczesnymi stadiami zaawansowania B-CLL. Z kolei ekspresja genu TLR4 była niższa w stadium III i IV B-CLL w porównaniu do pacjentów w stadium I i II B-CLL. W analizowanej populacji chorych porównywano również znane czynniki prognostyczne przebiegu B-CLL z ekspresją TLRs. Okazało się, że chorzy z obecną ekspresją genu dla białka ZAP70 charakteryzują się niższą ekspresją TLR4. Ciekawym spostrzeżeniem jest również dłuższy czas do progresji choroby (Progression Free Survival, PFS) u pacjentów z wyższą ekspresją genu TLR9. W związku z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną typu humoralnego, która jest charakterystyczna w B-CLL u pacjentów występuje wysoki odsetek powikłań infekcyjnych często o ciężkim przebiegu. W przeprowadzonych przeze

mnie badaniach wykazałam, że chorzy z B-CLL i niższą ekspresją TLR4 charakteryzują się większą podatnością na zakażenia aniżeli populacja chorych z B-CLL i wyższą ekspresją TLR4. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na rolę ekspresji TLRs w prognozowaniu przebiegu klinicznego u pacjentów z B-CLL.

W kolejnej publikacji pt. *Variations in genes involved in regulation of the nuclear factor – κ B pathway and risk of acute myeloid leukemia* przedstawiłam wyniki badań dotyczących polimorfizmu genów NF- κ B, TRAF3 oraz TLRs u pacjentów z ostrymi białaczkami.

Jądrowy czynnik-kappa B należący do rodziny czynników transkrypcyjnych odgrywa zasadniczą funkcję regulacyjną w procesach proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek. NF- κ B może być aktywowany za pośrednictwem dwóch szlaków sygnałowych: klasycznego i alternatywnego. NF- κ B należy do czynników regulacyjnych procesów immunologicznych w przebiegu zakażenia. Receptory Toll podobne: TLR2 oraz TLR9 uruchamiają kaskadę procesu zapalnego poprzez klasyczny szlak sygnałowy NF- κ B. Celem mojej pracy była ocena polimorfizmu genów uczestniczących w regulacji szlaku sygnałowego NF- κ B (TLR2, TLR4, TLR9, TRAF3 oraz NF- κ B) oraz jego związku z przebiegiem klinicznym ostrej białaczki szpikowej. Badania przeprowadzone zostały w grupie 62 pacjentów z ostrymi białaczkami szpikowymi. Wyodrębnione zostały trzy polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w genach TLR9 oraz TRAF3 korelujące z ryzykiem rozwoju ostrej białaczki szpikowej.

Celem naukowym przedstawionych powyżej badań była próba poznania mechanizmów immunologicznych i genetycznych, które prowadzą do utraty kontroli nad prawidłową proliferacją komórkową, różnicowaniem i apoptozą przyczyniając się do rozwoju białaczek (ostrzych i przewlekłych). Wyniki moich badań mają również aspekt kliniczny a analizowane przeze mnie parametry mogą mieć znaczenie prognostyczne.

Białaczki są chorobami o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. Moje badania wskazują na rolę czynników transkrypcyjnych i cytogenetycznych w patogenezie i przebiegu białaczek.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Dorobek naukowy

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje 55 prac pełnotekstowych, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach zagranicznych i krajowych. W 17 wyżej wymienionych pracach jestem pierwszym autorem (IF=14,257, KBN=179), w pozostałych współautorem, w tym w 13 pracach drugim autorem. Ponadto jestem także autorem i współautorem 45 komunikatów zjazdowych prezentowanych na zjazdach naukowych w kraju i za granicą. Łączny Współczynnik Wpływu (Impact Factor, IF) mojego dorobku naukowego (prace oryginalne, poglądowe, opisy przypadków) wynosi **76,095** a łączna punktacja KBN/MNiSW= **795,0**.

1. Leczenie postaci opornych i nawrotowych rozrostów limfo- i mieloproliferacyjnych.

Znaczną część mojego dorobku naukowego stanowią publikacje dotyczące diagnostyki i leczenia rozrostów limfo- i mieloproliferacyjnych. Tematyka tych prac obejmuje mechanizmy działania nowych leków przeciwnowotworowych, ocenę skuteczności stosowanej terapii oraz analizę metod diagnostycznych przydatnych w hematologii. Niektóre z prac powstawały w ramach projektów realizowanych w ramach Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Ostrego Białaczki i Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.

Cykl prac w których byłam zarówno pierwszym autorem jak również współautorem analiz retrospektywnych dotyczył zastosowania bendamustyny w terapii nowotworów układu chłonnego. W pracy *Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa (Acta Haematol.Pol 2011)* podsumowałam wyniki terapii u chorych z nawrotowymi postaciami przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy leczeni byli w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu. Bendamustyna jest lekiem, który łączy w sobie cechy substancji alkilującej oraz antymetabolicznej wykazując skuteczne działanie u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej. Celem mojej pracy była ocena skuteczności terapii bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji chorych z oporną/nawrotową B-CLL. Odsetek remisji całkowitych w tej grupie pacjentów wynosił 38%.

Podobna analiza przeprowadzona została w grupie pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami B-komórkowymi a jej wyniki opublikowano w pracy pt. *Zastosowanie bendamustyny w leczeniu B-komórkowych chłoniaków nieziarniczych - doświadczenia własne (Acta Haematol.Pol. 2011)*. Odsetek remisji całkowitych u pacjentów z opornymi/nawrotowymi

chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi leczonych bendamustyną w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 wynosił również 38%.

Podsumowanie doświadczeń związanych ze stosowaniem bendamustyny zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i chłoniakami nieziarniczymi przedstawione zostało w wielośrodkowej analizie retrospektywnej pt. *Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis (Chemotherapy 2013)*. Analizę przeprowadzono w grupie 92 chorych. Odsetek całkowitych odpowiedzi w badanej populacji wynosił 64,2% w tym odsetek remisji całkowitych 18,5%. Terapia bendamustyną w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym okazała się być skuteczną opcją terapeutyczną u chorych z chłoniakami indolentnymi. Dokładny mechanizm działania, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa bendamustyny przedstawiony został w pracy pt. *Bendamustyna w terapii nowotworów układu chłonnego (Hematologia 2011)*.

Bendamustyna jest obecnie szeroko stosowana w terapii nowotworów układu chłonnego natomiast prace autorem których jestem były jednymi z pierwszych na ten temat opublikowanymi w Polsce.

Leczenie pacjentów z nawrotową lub oporną postacią chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaków nieziarniczych stanowi wyzwanie terapeutyczne. Stale poszukiwane są nowe metody leczenia umożliwiające przełamanie bariery chemiooporności choroby. W pracy pt. *Gemcytabine-based treatment in poor prognosis patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin Lymphoma – a multicenter Polish experience (Adv.Clin.Exp.Med.2015)* podjęłam próbę dokonania oceny skuteczności terapii gemcytabiną u chorych z nawrotowymi/opornymi postaciami chłoniaka Hodgkina i chłoniaków

nieziarniczych. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, retrospektywny i dotyczyło grupy 68 chorych, u których wcześniej stosowano wiele linii leczenia. Wszyscy chorzy z analizowanej populacji otrzymywali schematy chemioterapii zawierające gemcyabinę. Odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił 46% z odsetkiem 21% remisji całkowitych i odsetkiem 25% remisji częściowych. Na podstawie wykonanej analizy potwierdzona została skuteczność gemcytabiny oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotowymi/opornymi postaciami chłoniaka Hodgkina oraz chłoniaków nieziarniczych.

2. Leczenie wspomagające i toksyczność terapii nowotworów

układu krwiotwórczego.

Jestem współautorem trzech prac w których oceniano skuteczność działania liposomalnej cytarabiny u chorych z chłoniakami nieziarniczymi i zajęciem centralnego układu nerwowego. W publikacji pt. *Liposomal cytarabine in prophylaxis of the central nervous system involvement in rare aggressive lymphomas (Przegl.Lek.2013)* przedstawione zostały wyniki dotyczące 19 pacjentów z agresywnymi chłoniakami, którzy otrzymywali liposomalną cytarabinę jako profilaktykę zajęcia centralnego układu nerwowego. Terapia była dobrze tolerowana. W ciągu 18 miesięcy obserwacji u 50% chorych potwierdzono progresję choroby. Wznowa w obrębie centralnego układu nerwowego dotyczyła tylko 1 chorego. Drugą pracą w której przedstawiono wyniki zastosowania liposomalnej cytarabiny w leczeniu profilaktyki zajęcia CNS była publikacja pt. *Central nervous system prophylaxis with intrathecal liposomal cytarabine in diffuse large B-cell lymphomas (Pol.Arch.Med.Wewn.2013)*. Kolejna praca dotycząca tej samej tematyki pt. *Liposomal cytarabine in the prophylaxis and treatment of CNS lymphoma: toxicity analysis in a retrospective case series study conducted at Polish Lymphoma Research Group Centers (Med.Oncol.2015)* wykonana została w ramach projektu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Retrospektywnie przeanalizowano 120 dorosłych chorych z zajęciem CNS w przebiegu chłoniaka lub z wysokim ryzykiem zajęcia CNS. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że liposomalna cytarabina wydaje się być lekiem bezpiecznym i skutecznym w profilaktyce zajęcia CNS.

Jednym z powikłań chemioterapii, którą stosuje się u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego jest kardiotoxyczność. W pracy pt. *Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen – a national multicenter study (Int.J.Cardiol.2013)* przeanalizowano dane 610 pacjentów z chłoniakami agresywnymi, którzy leczeni byli schematem R-CHOP. W badanej populacji 30% chorych zmarło w

związku z powikłaniami kardiologicznymi związanymi ze stosowanym leczeniem. Analiza miała charakter wielośrodkowy i powstała w ramach projektu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków w działaniach której czynnie uczestniczę.

Kolejnym zagadnieniem, którym się zajmowałam była rola pozytonowej tomografii emisyjnej (Positron Emission Tomography, PET) w diagnostyce pacjentów z chorobami układu chłonnego. Pierwszą pracą z tego cyklu była publikacja pt. *Rola pozytonowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą (FDG-PET) w ocenie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakami – doświadczenia własne (Acta Haematol.Pol. 2009)*. Celem pracy była analiza roli PET w ocenie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakami nieziarniczymi. Analizą objęto 64 chorych. We współpracy z ośrodkami radiologicznymi i onko-hematologicznymi powstała praca pt. *Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma (Leukemia&Lymphoma 2015)* w której porównano wyniki badania PET i klasycznej tomografii komputerowej w odniesieniu do stopnia zaawansowania u 96 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Jestem również współautorką dużego retrospektywnego, wielośrodkowego badania, wyniki którego opublikowane zostały w pracy pt. *The combined role of biomarkers and interim PET scan in predictor of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study (Lancet Haematol. 2016)*. Analiza przeprowadzona została w populacji 208 pacjentów z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina leczonych standardowym schematem chemioterapii ABVD. U chorych badanie PET wykonywane było przed rozpoczęciem terapii, a następnie po dwóch cyklach leczenia. Wykazano, że badanie PET wykonywane w celu wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie wpływa zarówno na czas do progresji choroby (PFS) oraz na czas całkowitego przeżycia (OS).

Analiza częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz chłoniakami nieziarniczymi – została przedstawiona w pracy pt. *Thromboembolic complications (TEC) in patients with acute leukemias and lymphomas – single center experience (Post.Nauk Med.2012)*.

Rekomendacje dotyczące profilaktyki i leczenie neutropenii u chorych starszych poddawanych chemioterapii zostały przeze mnie podsumowane w pracy pt. *Profilaktyka neutropenii u pacjentów w wieku podeszłym (Acta Haematol.Pol.2013)*.

3. Nowe leki i metody diagnostyczne w onkohematologii.

Podsumowanie leczenia zespołów mieloproliferacyjnych za pomocą pierwszego selektywnego receptora kinaz tyrozynowych opisane zostało w pracy *Imatinib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (Adv.Clin. Exp.Med.2004)*. W kolejnej publikacji pt *Anagrelid w leczeniu nadpłytkowości samoistnej (Pol.Arch.Med.Wewn.2004)* zebrane zostały dane dotyczące doświadczeń związanych ze stosowaniem cząsteczki hamującej megakariopoezę w szpiku kostnym u pacjentów z nadpłytkowością samoistną. Analizowano skuteczność leczenia, częstość występowania działań niepożądanych oraz tolerancję stosowanej terapii.

Kolejną jednostką chorobową, którą się zajmowałam były zespoły mielodysplastyczne (Myelodysplastic Syndroms, MDS). MDS to heterogenna grupa schorzeń komórek progenitorowych szpiku, która charakteryzuje się nieefektywną hematopoezą oraz zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki. Przełomem w terapii MDS było wprowadzenie do leczenia azacytydyny, substancji o działaniu hipometylującym. W codziennej praktyce klinicznej często dochodzi do sytuacji w której terapia azacytydyną nie jest kontynuowana o czasie. W związku z powyższym przeanalizowałam skuteczność leczenia azacytydyną pacjentów z MDS w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu co stało się podstawą do napisania pracy pt. *Azacitidine in outpatient treatment – single center experience*. (Contemp.Oncol.2015). Jak się okazało u chorych u których azacytydyna podawana była ambulatoryjnie mieli wyższy odsetek cykli leczenia, które zostały podane planowo -62%, w porównaniu do 54% cykli azacytydyny podanych o czasie u chorych hospitalizowanych.

W grupie chorych z rozpoznaniem zespołem mielodysplastycznym oraz izolowaną delecją chromosomu 5q zastosowanie w terapii znalazł lenalidomid – lek o

immunomodulacyjnym mechanizmie działania. Delecja chromosomu 5q jest jedną z najczęstszych nieprawidłowości cytogenetycznych stwierdzanych u pacjentów z MDS. W pracy pt. *Polish experience of lenalidomide in the treatment of lower risk myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)*(*BMC Cancer* 2015) oceniono retrospektywnie grupę 36 chorych z MDS oraz izolowaną delecją 5q leczonych lenalidomidem. Badanie miało charakter wielośrodkowy. 91,7% pacjentów z analizowanej populacji odpowiedziało na zastosowane leczenie. Tolerancja leczenia była bardzo dobra. Skuteczność lenalidomidu w terapii pacjenta z MDS i towarzyszącą del 5q opisana została w pracy pt. *Długotrwała remisja choroby po zastosowaniu lenalidomidu w zespole del 5q(-) – doświadczenia własne* (*Acta Haematol.Pol.* 2011). W pracy pt. *Zespoły mielodysplastyczne niskiego ryzyka z delecją 5q* (*Acta Haematol.Pol.* 2012) podsumowane zostały informacje dotyczące diagnostyki, możliwości leczenia i jego skuteczności w populacji pacjentów z MDS i delecją 5q.

Kolejnym zagadnieniem, którym się zajmowałam była rola pozytonowej tomografii emisyjnej (Positron Emission Tomography, PET) w diagnostyce pacjentów z chorobami układu chłonnego. Pierwszą pracą z tego cyklu była publikacja pt. *Rola pozytonowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą (FDG-PET) w ocenie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakami – doświadczenia własne* (*Acta Haematol.Pol.* 2009). Celem pracy była analiza roli PET w ocenie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakami nieziarniczymi. Analizą objęto 64 chorych. We współpracy z ośrodkami radiologicznymi i onko-hematologicznymi powstała praca pt. *Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma* (*Leukemia&Lymphoma* 2015) w której porównano wyniki badania PET i klasycznej tomografii komputerowej w odniesieniu do stopnia zaawansowania u 96 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Jestem również współautorką dużego retrospektywnego, wielośrodkowego badania, wyniki którego

opublikowane zostały w pracy pt. *The combined role of biomarkers and interim PET scan in predictor of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study (Lancet Haematol. 2016)*. Analiza przeprowadzona została w populacji 208 pacjentów z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina leczonych standardowym schematem chemioterapii ABVD. U chorych badanie PET wykonywane było przed rozpoczęciem terapii, a następnie po dwóch cyklach leczenia. Wykazano, że badanie PET wykonywane w celu wczesnej odpowiedzi na zastosowane leczenie wpływa zarówno na czas do progresji choroby (PFS) oraz na czas całkowitego przeżycia (OS).

4. Zaburzenia immunologiczne i molekularne w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego

Kolejny cykl publikacji poświęcony został nieprawidłowościom immunologicznym i zaburzeniom na poziomie molekularnym, które mogą być jednym z czynników biorących udział w patomechanizmach prowadzących do rozwoju chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.

Etiologia zespołów mieloproliferacyjnych związana jest z transformacją nowotworową na poziomie multipotencjalnej komórki hematopoetycznej. Patogeneza przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych pozostaje nieznana. JAK2 to kinaza tyrozynowa odgrywająca kluczową rolę w przekaźnictwie komórkowym a punktowa mutacja V617F JAK2 kinazy stwierdzana jest u większości pacjentów z zespołami mieloproliferacyjnymi. Pierwszą pracą o charakterze pogładowym dotyczącą tego tematu była publikacja pt. *Rola JAK2 w nadpłytkowości samoistnej (Acta Haematol.Pol. 2007)*. W 2009r. ukazało się doniesienie pt. *Mutacja JAK2 V617F w odniesieniu do klinicznych i laboratoryjnych parametrów u pacjentów z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi (Acta Haematol.Pol.2009)*. Analizą objęta została grupa 132 chorych z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi. Porównywane były parametry kliniczne oraz laboratoryjne w dwóch populacjach chorych: z obecną mutacją JAK2 i bez mutacji JAK2. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano zależność pomiędzy występowaniem mutacji JAK2 a wiekiem chorych, odpowiedzią na leczenie oraz niektórymi parametrami laboratoryjnymi.

Schorzenia limfoproliferacyjne stanowią heterogenną grupę rozrostów układu krwiotwórczego, Etiopatogeneza większości z nich ma charakter wieloczynnikowy. W nowotworach układu chłonnego dochodzi do zaburzeń mechanizmów immunologicznych oraz cytogenetyczno-molekularnych.

Jedną z pierwszych publikacji w której zajęłam się tym zagadnieniem była praca pt. *Expression of complement regulatory proteins:CD46, CD55 and CD59 and response to rituximab in patients with CD20+ non Hodgkin's lymphoma (Med.Oncol 2010)*. W grupie chorych z rozpoznanymi chłoniakami nieziarniczymi CD20+ za pomocą cytometrii przepływową oznaczałam ekspresję białek regulatorowych dopełniacza: CD 46, CD 55 i CD59 przed i po terapii przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 – rytuxymabem, którego jeden z mechanizmów działania jest związany z cytotoksycznością zależną od dopełniacza. Różnice w ekspresji badanych antygenów i ich związek z odpowiedzią na zastosowane leczenie mogą okazać się przydatnym czynnikiem w praktyce klinicznej.

Procesy angiogenezy oraz limfoangiogenezy są istotnym elementem proliferacji i przeżycia komórek nowotworowych w rozrostach hematologicznych. Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (Basic Fibroblast Growth Factor, bFFGF) odgrywają zasadniczą rolę w inicjacji procesu angiogenezy, a także mają rokownicze znaczenie u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi. W publikacji pt. *VEGF and bFGF gene polymorphisms in patients with non-Hodgkin's lymphoma (BioMedRes.Int.2013)* przedstawiono wyniki dotyczące związku pomiędzy polimorfizmem genów VEGF i bFGF a przebiegiem klinicznym choroby. Drugą pracą w której oceniano polimorfizm genów VEGF i bFGF była publikacja pt. *VEGF and bFGF gene polymorphisms in Polish patients with B-CLL (Med.Oncol.2013)*.

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym od indolentnego, wieloletniego do agresywnego w niektórych przypadkach. W związku z powyższym stale poszukiwane są nowe czynniki prognostyczne, które pomogłyby wyodrębnić populację chorych z B-CLL wysokiego ryzyka. Powyższy temat poruszony został w pracy pt. *High CD74 expression correlates with ZAP70 expression in B cell chronic lymphocytic leukemia patients (Med.Oncol.2013)*.

Ostre białaczki to grupa chorób związana z nieprawidłową i niekontrolowaną proliferacją prekursorowych komórek hematopoetycznych linii mielo- lub limfoidalnej. Pomimo intensywnej chemioterapii, którą stosuje się w standardowym postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z ostrymi białaczkami wyniki terapii są niezadawalające. Przyczyną takiej sytuacji mogą być zaburzenia przekazywania komórkowego i komórkowych szlaków sygnałowych, mechanizmy związane z opornością komórkową na chemioterapię, a także zaburzenia na poziomie molekularno-cytogenetycznym. Zagadnienia związane z biologią ostrych białaczek stały się tematem kolejnego cyklu publikacji. Część z nich w których jestem pierwszym autorem przedstawiona została szczegółowo w opisie mojego osiągnięcia naukowego. Pozostałe prace powstały w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku w której pracuję oraz we współpracy z innymi ośrodkami hematologicznymi w Polsce. W pracy pt. *Significance of GRP78 expression in acute myeloid leukemias (Cent.Eur.J.Med.2014)* analizowane było znaczenie prognostyczne białka GRP78 u pacjentów z ostrymi białaczkami. W 2014r. ukazała się publikacja pt. *Expression of EphA4, EphB2 and EphB4 receptors in AML (Pathol.Oncol.Res. 2014)*. Receptory Eph reprezentują dużą rodzinę białek receptorowych kinaz tyrozynowych. Wpływają one na prawidłową regulację procesów proliferacji i różnicowania komórkowego a nieprawidłowości szlaków sygnałowych w których uczestniczą przyczyniają się do rozwoju nowotworów. Ekspresja receptorów Eph oznaczana była na komórkach białaczkowych pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Okazało się, że wyższa ekspresja EphA4 koreluje z większą leukocytozą, większą ilością komórek blastycznych i obecnością mutacji FLT3-ITD co może mieć znaczenie prognostyczne.

MikroRNA (miRs) to grupa małych nukleotydowych cząsteczek niekodującego RNA, które w postaci dojrzałej regulują ekspresję genów na poziomie posttranskrypcyjnym. Mogą one odgrywać istotną rolę w procesach różnicowania komórek macierzystych układu

krwiotwórczego, apoptozie, mechanizmach odporności swoistej i nieswoistej oraz w stanach zapalnych. Nieprawidłowa ekspresja miRs opisana została w różnych nowotworach litych, ale także w rozrostach układu krwiotwórczego. Kilka publikacji mojego dorobku naukowego obejmuje to zagadnienie. W pracach pt. *Expression of microRNA-331 can be used as a predictor for response to therapy and survival in acute myeloid leukemia patients (Biomark.Med.2015)* oraz *Low expression of microRNA-204(miR-204) is associated with poor clinical outcome of acute myeloid leukemia (AML) patients (J.Exp.Clin.Cancer Res.2015)* wykazano związek pomiędzy ekspresją microRNA-331 oraz mikroRNA-204 a przebiegiem klinicznym i odpowiedzią na leczenie u chorych z ostrą białaczką szpikową. Kolejnymi pracami obejmującymi tematykę ekspresji mikroRNA były publikacje pt. *Expression of microRNA-181determines response to treatment with azacitidine and predicts survival in elderly patients with acute myeloid leukemia (Oncol.Lett.2016)* oraz *Clinical response to azacitidine therapy depends on microRNA-29c (miR-29c) expression in older acute myeloid leukemia (AML) patients (Oncotarget 2016)*. W pracach tych przedstawiono wyniki dotyczące ekspresji mikroRNA-181 oraz mikroRNA-29c i ich wpływu na odpowiedź na leczenie azacytydyną u starszych pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową.

Wpływ kariotypu na przebieg kliniczny ostrych białaczek został przedstawiony w wielośrodkowej pracy pt. *Concomitance of monosomal karyotype with at least 5 chromosomal abnormalities is associated with dismal treatment outcome of AML patients with complex karyotype – retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG) (Leukemia&Lymphoma 2017)*.

Szpiczak plazmocytowy (Multiple Myeloma, MM) należy do rozrostów limfoidalnych związanych z proliferacją i akumulacją patologicznych plazmocytów produkujących białko monoklonalne. Etiologia MM jest złożona i może być wynikiem zaburzeń dotyczących mikrośrodowiska szpiku kostnego, aktywacji niektórych cytokin

prozapalnych oraz nieprawidłowości czynników transkrypcyjnych i komórkowych szlaków sygnałowych. Do prac, których celem było zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju szpiczaka plazmocytozowego należą: *Polymorphisms within beta-catenin encoding gene affect multiple myeloma development and treatment (Leuk. Res.2015)* oraz *Cereblon and IRF4 variants affect risk and response to treatment in multiple myeloma (Arch.Immunol.Ther.Exp.2017)*.

Od kilku lat moja praca kliniczna obejmuje również opiekę nad pacjentami poddawany procedurze autologicznej i allogenicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku. W publikacji pt. *The role of soluble HLA-G and HLA-G receptors in patients with hematological malignancies after allogeneic stem cell transplantation (Med.Oncol.2015)* przedstawiłam wyniki dotyczące wpływu HLA-G na przebieg poprzyszczepowy u pacjentów poddanych procedurze transplantacji komórek macierzystych. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (Graft Versus Host Disease, GVHD) jest powikłaniem występującym u ok. 80-85% chorych po allogenicznej transplantacji. Przebieg GVHD jest zróżnicowany od łagodnego do przypadków agresywnych zagrażających życiu. Mechanizmy prowadzące do GVHD są w pewnym stopniu poznane jednak stale poszukiwane są czynniki, które mogą mieć wpływ na przebieg kliniczny GVHD i pozwolą na wyodrębnienie populacji chorych wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiej postaci GVHD. W pracy pt. *The effect of lipegfilgrastim on hematopoietic reconstitution and supportive treatment after megachemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies (OncoReview 2016)* oceniona została skuteczność lipegfilgrastimu w rekonstytucji układu krwiotwórczego u chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

5. Pozostały dorobek naukowy

Na mój pozostały dorobek naukowy składają się opisy przypadków, prace poglądowe oraz listy do redakcji. Na uwagę zasługuje praca pt. *Primary pulmonary diffuse large B-cell lymphoma Am.J.Hematol. 2012*, w której opisany został przypadek pacjenta z chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B z pierwotnym zajęciem płuc. Jest to bardzo rzadka lokalizacja tego typu chłoniaka. Inną ciekawą pozycją jest praca pt. *Nowotwory wywodzące się z komórek dendrytycznych – opis dwóch przypadków oraz przegląd piśmiennictwa (Acta Haematol.Pol.2009)* przedstawiająca rzadko występujące nowotwory z komórek dendrytycznych. W publikacji pt. *Chłoniak blastyczny z komórek NK – opis przypadku i przegląd literatury (Acta Haematol.Pol.2008)* opisany został przypadek pacjenta z bardzo agresywną postacią chłoniaka z komórek NK. Ciekawą publikacją jest doniesienie pt. *Candida arthritis in acute myeloid leukemia patient treated with decitabine – case report (Mikol.Lek.2011)* w której opisano nietypowy przebieg zakażenia grzybiczego u chorego z ostrą białaczką szpikową. W pracy pt. *Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) induced by silicone breast implants in 37-year old women (Thromb.Res.2013)* przedstawiony został przypadek zakrzepowej plamicy małopłytkowej związanej z implantami piersi.

Jestem także autorką i współautorką wielu prac poglądowych: *Pierwotny wielkokomórkowy chłoniak śródpiersia- doświadczenia własne (Acta Haematol.Pol.2006)*, *Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (Hematologia 2013)* czy też: *Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi (Mikol.Lek.2011)*.

Wrocław 14.04.2017

Jusztyn Rybicki